

dovonubicin[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, 15: 303.

[4] 李欣, 蒋平, 何俊彦. 右旋丙亚胺(ICRF-187)预防蒽环类所致心脏毒性的基础研究[J]. *中国新药杂志*, 1998, 7(1): 15.

[5] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, *et al.* Cardioprotection with dexrazoxane for oxorubicin containing therapy in advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1318.

[6] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, *et al.* Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin containing therapy[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1333.

[7] Venturini M, Micheletti A, Del Mastro L, *et al.* Multi-center randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 3112.

[8] Schuller J, Czejka M, Pietrzak C, *et al.* Doxorubicin pharmacokinetics is altered differently by the cytoprotective agents amifostine or dexrazoxane(ICRF 187)[J]. *Ann Oncol*, 1996, 7 Suppl 5: 124.

[9] Kemp G, Rose P, Lurain J, *et al.* Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide induced and cisplatin induced toxicities: results of randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2101.

[10] 陈旭东, 赵文清, 吴耀晨. 神经系统中的凋亡[J]. *中国老年学杂志*, 1999, 19(4): 248.

[11] Bogliun G, Manzorala M, *et al.* Neurotoxicity of cisplatin is reduced glutathione in the first line treatment of advanced ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1996, 6: 415.

[12] Symonds RP. Treatment induced mucositis. An old problem with new remedies[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77: 1689.

[13] Sartori S, Trevisani L, Noelsen L, *et al.* Misoprostol and omeprazole in the prevention of chemotherapy induced acute gastroduodenal mucosal injury[J]. *Cancer*, 1996, 78: 1477.

[14] 胡俊斌, 刘新月, 陈燕等. 谷胱甘肽对化疗药物性肝损害的防治作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(4): 231.

[15] Fiorentini G, Cariello A, Giovanis P, *et al.* Amifostine as modulator of hepatic(HT) and biliary toxicity(BT) from intra-arterial hepatic chemoembolization. Result of phase I study[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9 Suppl 2: 55.

[16] Chap L, Shpiner R, Levine M, *et al.* Pulmonary toxicity of high dose chemotherapy for breast cancer a non-invasive approach to diagnosis and treatment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20: 1063.

[17] Neuwelt EA, Brummett RE, Muldoon LL, *et al.* Sodium thiosulfate as a protectant against carboplatin induced ototoxicity in the treatment of patients with malignant brain tumors[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16: 393.

[18] Manabe F, Takeshima H, Akaza H. Protecting spermatogenesis from damage induced by doxorubicin using the luteinizing hormone releasing hormone agonist leuporelin[J]. *Cancer*, 1997, 79: 1014.

收稿日期: 2001-11-21

氟喹诺酮类药物抗生素后效应的研究新进展及临床用药分析

王敬国, 王晓波, 袁荣刚(解放军第210医院药剂科, 大连 116021)

摘要 目的: 为临床优化氟喹诺酮类药物给药方案提供参考依据。方法: 综述和分析了氟喹诺酮类抗生素后效应的特性及其临床意义。结果: 氟喹诺酮类药物对G⁺及G⁻菌均有较明显的抗生素后效应。结论: 临床使用氟喹诺酮类药物时应重视其抗生素后效应。

关键词 氟喹诺酮类药物; 抗生素后效应; 临床应用

中图分类号: R978.1⁺9 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)03-0147-04

抗生素后效应(postantibiotic effects, PAE)系指细菌与抗生素短暂接触, 当清除药物后, 细菌生长仍受到持续抑制的现象。近年来, PAE研究逐渐受到国内外学者的重视。随着研究的不断深入, 发现所有的抗生素都有不同程度的PAE。氟喹诺酮类药物是20世纪80年代上市的广谱类抗生素, 此类药物不仅对临床常见致病菌的抗菌活性很强, 治疗严重感染性疾病的疗效确切, 而且对G⁺菌和G⁻菌均有较明显的PAE。本文综合国内外文献, 概述氟喹诺酮类PAE研究新进展, 并就其临床用药进行分析。

1 氟喹诺酮类物体外PAE的研究

1.1 体外PAE的检测方法

体外PAE的测定方法有多种, 其基本原理是将受试菌与一定浓度的抗生素短暂接触后, 清除抗菌素, 然后与未经抗生素处理的对照组比较细菌恢复对数生长的时间差, 按公式PAE等于T-C^[1]计算(T和C分别为实验组与对照组细菌恢复对数生长的时间)。周旭美等^[2,3]采用微量接种菌落计数法, 张志平等^[4,5]采用AVANTAGE微生物分析仪的吸光度法, 李淑芳等^[6]采用稀释消除抗生素法分别对氟喹诺酮类药物体外PAE进行了测定, 均取得了满意效果。

1.2 体外 PAE 值

在对氟喹诺酮类药物体外 PAE 的研究中发现, 此类药物对 G⁺ 和 G⁻ 菌均有明显的 PAE^[7], 见表 1。且随着抗菌药浓度的增加, PAE 持续时间也随之延长, 但当浓度比 MIC 高出 10 倍后, 浓度再增加时, PAE 持续时间不再明显增加。环丙沙星在 8、16MIC 两个药物浓度下对肺炎克雷白菌的 PAE 为(6.6 ± 1.3) h, (7.2 ± 1.5) h; 绿脓杆菌的 PAE 分别为: (7.8

± 0.8) h, (8.5 ± 0.6) h。表 2 为几种氟喹诺酮类抗生素对粪肠球菌的 PAE^[8]。表 3 是 5 种氟喹诺酮类抗菌药物对铜绿假单胞菌的 PAE^[4]。表 4 为司帕沙星(SPLX)和洛美沙星(LMLX)对 4 种常见致病菌的 PAE^[9]。

1.3 影响体外 PAE 的因素

体外 PAE 除受检测方法学上的影响较大以外,

表 1 几种氟喹诺酮类抗生素的体外 PAE(h)

抗生素	金葡菌	肠球菌	大肠杆菌	肺炎克雷白菌	绿脓杆菌
环丙沙星	1.1- 2.98	0.5- 1.7	2.2- 6.0		
诺氟沙星	0.1- 0.9		0.3- 1.3		3.5- 4.0
氧氟沙星	1.2- 3.6	0.9- 2.8	1.7- 5.2		
左旋氧氟沙星	0.15- 2.5	0.5- 2.2		0.6- 3.0	1.2- 2.8
洛美沙星	0.4- 2.9		1.1- 2.7		
氟罗沙星	0.5- 2.5	1.2- 2.9	0.7- 2.5		
培氟沙星	1.0- 2.2		1.2- 4.1		

表 2 3 种氟喹诺酮类抗生素药物对粪肠球菌的 PAE($\bar{x} \pm S, n = 50$)

药物	MIC μg·ml ⁻¹	PAE(h)			
		1/2MIC	1MIC	2MIC	4MIC
环丙沙星	0.13~ 4	0.5±0.5	0.8±0.6	-	1.7±0.6
氧氟沙星	2~ 8	0.9±0.5	1.7±0.6	-	2.8±0.4
氟罗沙星	4~ 16	1.2±0.8	1.9±0.8	-	2.9±0.5

表 3 5 种氟喹诺酮类抗菌药物对铜绿假单胞菌的 PAE

药物	PAE(h)			
	1/2MIC	1MIC	2MIC	4MIC
环丙沙星	0.48±0.36	0.9±0.5	1.3±0.5	1.9±1.5
左旋氧氟沙星	1.2±0.5	2.0±0.8	2.8±1.2	3.2±1.5
司帕沙星	0.2±2.2	0.29±0.35	0.58±0.32	1.0±0.5
洛美沙星	0.5±0.4	1.1±0.6	1.6±0.7	2.5±0.6
氟罗沙星	1.6±1.3	2.2±1.0	-	3.7±0.6

表 4 司帕沙星(SPLX)和洛美沙星(LMLX)对 4 种常见致病菌的 PAE($n = 5, \bar{x} \pm s$)

受试菌	药物	PAE(h)					相关系数 (r)
		1/2MIC	1MIC	2MIC	4MIC	8MIC	
金葡菌	SHLX ^a	0.61±0.32	1.01±0.19	1.80±0.32	2.27±0.27	2.83±0.26	0.9914
	LMLX ^a	0.15±0.05	0.52±0.19	1.22±0.32	1.88±0.32 ^b	2.31±0.33 ^b	0.9253
粪肠球菌	SHLX ^a	0.59±0.17	0.98±0.23	1.35±0.26	1.80±0.33	2.02±0.32	0.9036
	LMLX ^a	0.70±0.28	1.36±0.48	1.98±0.36	2.18±0.46	2.21±0.27	0.7502
大肠杆菌	SHLX ^a	1.28±0.89	1.18±1.17	2.93±1.34	3.32±1.23	3.90±1.19	0.8816
	LMLX ^a	0.40±0.50	0.88±0.64	1.43±0.62	1.63±0.77 ^b	1.77±0.79 ^b	0.8008
绿脓杆菌	SHLX ^a	0.18±0.19	0.29±0.35	0.58±0.32	1.03±0.54	1.84±0.90	0.9983
	LMLX ^a	0.52±0.45	1.10±0.64	1.59±0.71	2.52±0.59 ^b	3.84±0.96 ^b	0.9863

经方差分析 a: 同一药物各浓度间 PAE 比较, 有显著性差异, P < 0.05, 呈浓度依赖性; b: 与同一浓度 SPLX 的 PAE 相比较, P < 0.01。

还受下述多种因素的影响。

1.3.1 抗生素的浓度 氟喹诺酮类药物对 G⁺ 菌和 G⁻ 菌均呈明显的浓度依赖关系, 从表 2、3、4 中可以看出, 随着药物浓度的增加, PAE 均有增加的趋势, 在 4 倍 MIC 时 PAE 有明显延长。氟喹诺酮类药物虽然具

有很强的浓度依赖性, 但过高的浓度并不能使其 PAE 不断增加, 这从表 3、4 中也能看出, 当药物浓度超过 4 倍 MIC 时, 其 PAE 增大大幅度明显放慢。

1.3.2 细菌与抗生素接触的时间 抗菌药物与受试菌株的接触时间越长, PAE 越长, 当接触时间由 1h 增

加至 2h 时,对 PAE 的影响相当于抗生素药物浓度增加 1 倍^[10]。最近有研究证明,环丙沙星与绿脓杆菌接触 0.5、3h 后,其 PAE 值分别为 0.9、5.8h^[11]。

1.3.3 联合用药 周旭美等^[9]人对对比研究磷霉素单用与环丙沙星合用的抗生素后效应,结果显示联合应用磷霉素和环丙沙星对临床分离的致病菌金葡萄菌和大肠埃希菌的 PAE 具有相加作用,尤其是对金葡萄菌,较单用磷霉素差异有显著意义($P < 0.01$),提示联合应用磷霉素和环丙沙星时,可适当延长给药间隔,而对大肠埃希菌,单用磷霉素仅在高浓度(4 倍 MIC 以上)才有明显 PAE。崔洁等^[12]通过研究环丙沙星与庆大霉素联用后发现,联合应用两药对临床分离的 3 种共 21 株细菌的 PAE 具有相加作用,且认为联合应用此两药 PAE 的计量依赖性与其单用药得计量依赖性一致。建议对上述致病菌所致严重感染的患者可予联合用药,以增大给药间隔时间,减少药物毒性,并可增加抗菌作用。

1.3.4 其他还有细菌接种物的大小、培养基的种类、pH 值及温度等因素均有一定影响。

2 氟喹诺酮类药物体内 PAE 的研究

2.1 体内 PAE 的研究方法

目前对体内 PAE 的研究方法是首先建立动物细菌感染模型,然后给予抗生素治疗。治疗中及治疗后定时取感染部位的组织或体液进行抗生素浓度测定及菌落计数,再用公式 $PAE = T - C - M$ 计算结果(其中 T 和 C 分别表示试验组与对照组 cfu 增长 1lg 的时间, M 表示组织或体液抗生素浓度高于 MIC 的时间)。

2.2 氟喹诺酮类 PAE 数据

PAE 的体内研究明显少于体外,氟喹诺酮类药物的体内 PAE 有关的资料数据亦很有限,其原因可能是由于体内 PAE 较体外 PAE 检测所受影响因素更多的缘故。表 5 为诺氟沙星对 4 种细菌的体内 PAE(h)^[13]

表 5 诺氟沙星对 4 种细菌的体内 PAE

	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	粪链球菌	绿脓杆菌
PAE(h)	4.3±0.4	3.4±0.3	3.3±0.2	3.7±0.2

2.3 影响体内 PAE 的因素

体内 PAE 所受到的影响因素除前文提到的体外 PAE 实验的影响因素外,还受实验动物、产霉菌株、药物在体内的过程等因素的影响。

2.4 体内外 PAE 的相关性

由于体内实验的样本小,加之体内外 PAE 影响因素亦有很大不同,因而比较体内外 PAE 的相关性

有较大困难。方翼等^[12]通过研究环丙沙星、氧氟沙星、氟罗沙星抗生素后效应效应后认为,从亚抑菌浓度(0.5MIC)看,上述 3 种氟喹诺酮类药物对各受试菌均有一定的 PAE,可为解释体内 PAE 要长于体外 PAE 提供了一定的依据。因药物在体内消除时,药物浓度从峰浓度到低于 MIC 的过程中,将与受试菌持续接触,在体内产生叠加的 PAE;尤其是氟喹诺酮类药物的半衰期较长,虽然血浓度不甚高,但其在体内分布广,组织浓度高于血浓度;此外,在体内存在着抗生素后促白细胞效应(PALE),则揭示在感染部位将对受试菌产生一个较长的体内 PAE。

3 氟喹诺酮类药物 PAE 的临床意义及合理用药分析

3.1 设计给药方案

PAE 的发现提示药物在血清和组织浓度低于 MIC 时仍能抑制细菌生长,使药物的有效性得以延续,从而为进一步优化给药模式,设计更加有效合理的给药方案提供了新的理论依据。氟喹诺酮类药物的 PAE 呈明显的浓度依赖性,在 4 倍 MIC 时,PAE 有明显延长,但当超过一定的血药浓度(大于 4MIC)时,PAE 则不再明显延长。揭示临床应用氟喹诺酮类药物时,如果在一定范围内适当增加药物单剂量,可通过杀菌力增强,PAE 延长而取得更好的抗菌效果,但是,当超过一定限度继续增加药量,PAE 则不再延长,反而增加药物毒副作用,给患者造成不必要的损害。抗生素最佳给药间隔的确定,关系到抗感染治疗的疗效。间隔时间过长,会因致病菌大量繁殖而导致治疗失败;间隔时间过短也会影响抗菌作用的发挥,因为在 PAE 期间,细菌对抗生素的杀菌作用敏感性下降,即使应用杀菌力很强的药物,也难以发挥其全部的抗菌效能。因此在临床抗感染治疗时,应确定合理的给药间隔,理论上给药间隔应稍长于药物浓度超过 MIC 的时间再加上 PAE 的时间,从而既能保证血药的有效浓度,又能充分发挥抗生素的抗菌效能。以前临床医生在设计氟喹诺酮类药物给药方案时,只是强调血药浓度要高于 MIC,忽视了 PAE 的存在,因此在使用氟喹诺酮类药物治疗敏感菌感染时,应根据血浆清除半衰期和 PAE,适当延长给药间隔进一步优化给药方案,多项研究证明,临床上使用环丙沙星、氧氟沙星、氟罗沙星、洛美沙星、培氟沙星、司帕沙星采用每日 2 次、每次 200~400mg 的给药方案是安全有效的。

3.2 联合用药的评价与分析

临床对严重的难治性感染,病因未明的严重感

染、混合感染常采用联合用药方案,以往用药敏试验评价联合用药的合理性,目前还可采用联合的 PAE 法来评价,其判定标准为两药联合 PAE 值比单用 PAE 之和延长 1h 以上为协同;相近为相加;与单用 APE 较大值相近为无关;比单用 PAE 较小值还小为拮抗。如果两药联用后 PAE 呈协同或相加性作用者,原则上应相应减少药物的单剂量,延长用药间隔。对于临床上副作用较大而疗效确切的药物,如氨基糖苷类药物,联合应用氟喹诺酮类药物,可减小其剂量,适当延长给药间隔,将毒副作用降到最底限度。

综上所述,PAE 的存在对临床合理使用抗生素具有重要意义。它在减小给药次数、提高疗效、降低不良反应以及减轻患者经济负担等方面已显示其实用价值。但如何充分利用 PAE 的特点,结合药代动力学参数使氟喹诺酮类抗生素的应用更为合理,仍需作进一步研究。

参考文献:

- [1] 王睿. 临床抗菌治疗手册[M]. 北京:人民军医出版社, 1994: 54.
[2] 周旭美,李俊华. 磷霉素与环丙沙星联用的体外抗生素后效应研究[J]. 贵州医药,2000, 24(2): 84.

- [3] 崔洁,王宏斌,李志光,等. 微量接种菌落计数法测定抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(2): 83.
[4] 张志平,王睿,方翼,等. 14种抗菌药物对铜绿假单胞菌的抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 656.
[5] 方翼,王睿,刘皈阳,等. 3种氟喹诺酮类药物抗生素后效应的研究[J]. 中国抗生素杂志, 1997, 22(1): 67.
[6] 李淑芳,金虹,张相林,等. 环丙沙星的抗生素后效应和抗生素后亚 MIC 效应[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(4): 148.
[7] 王睿. 抗生素后效应的最新研究进展[J]. 首都医药, 1999, 6(5): 16.
[8] 王睿,方翼,陈迁,等. 粪肠球菌的抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(8): 453.
[9] 方翼,王睿,裴斐,等. 司帕沙星与洛美沙星的抗生素后效应[J]. 中国新药杂志 1999, 8(9): 608.
[10] Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effect focus on aminoglycosides[J]. Clin Pharmacokinet, 1994, 27(5): 337.
[11] Chin NX, Nou HC. Postantibiotic suppressive effect of ciprofloxacin against gram-positive and gram-negative bacteria. Am J Med, 1987, 82(suppl 4A): 58.
[12] 崔洁,郭中固,李志光. 环丙沙星与庆大霉素联用的抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(1): 495.
[13] 吴学晋,许静. 抗生素后效应与儿科临床[M]. 中国实用儿科杂志 1999, 14(9): 562.

收稿日期: 2001- 09- 31

复方双氯灭痛的不良反应与合理用药

路绪文(解放军第 251 医院药材料, 河北张家口 075000)

摘要 目的:对近年来复方双氯灭痛不良反应的相关文献进行综述,以期对其临床合理用药提供参考。**方法:**采用文献检索,病理总结,对复方双氯灭痛所产生的不良反应归类的方法进行分析研究。**结果:**服用复方双氯灭痛在消化系统、呼吸系统、泌尿系统、血液系统、神经系统均会产生不良反应而且还会导致肌体出现变态反应。**结论:**临床使用复方双氯灭痛时要严格掌握适应症和使用剂量,避免滥用。

关键词 复方双氯灭痛; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标识码: B 文章编号: 1006- 0111(2002)03- 0150- 03

复方双氯灭痛(感冒通),为中西药复方制剂,临床常用剂型为片剂。每片复方双氯灭痛片所含主要成分为:双氯灭痛 15mg,人工牛黄 15mg,扑尔敏 2.5mg。其中双氯灭痛为甲灭酸类非甾体强效抗炎药,也是复方双氯灭痛不良反应的主要成分。双氯

灭痛口服吸收迅速,1~ 2h 即达血浓峰值,并很快经肾脏从尿中排泄,无蓄积作用^[1]。由于复方双氯灭痛对感冒引起的流涕、鼻塞、发热等症状有较好的疗效,且价格低廉,临床应用日益广泛,其不良反应的发生也逐年增加。为此,笔者对近年来复方双氯灭